

ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА В СИНАПТИЧЕСКИХ КОНТАКТАХ: ДЕТЕРМИНИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ЕЕ РЕДУКЦИЯ

В работе предложена детерминистическая модель передачи сигнала в возбуждающих глутаматергических синаптических контактах гиппокампа. При построении данной модели основные этапы синаптической передачи были описаны обыкновенными дифференциальными уравнениями. Полученная система дифференциальных уравнений проанализирована методами качественной теории динамических систем, что позволило выделить в системе 2 быстрые и 3 медленные переменные. На основании этих результатов была построена редуцированная система, решение которой удовлетворительно совпадает с решением полной системы. Предложенный подход к математическому описанию синаптической передачи позволяет получить модели данного процесса с различной степенью детализации. Полная система уравнений может быть применима для моделирования и изучения патофизиологических состояний, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, для исследования механизмов регуляции СП фармакологическими агентами, ядами и токсинами. Редуцированная форма модели СП будет полезна при моделировании нейросетей.

Ключевые слова: синаптическая передача; возбуждающий глутаматергический синапс; модель синапса; редукция модели.

The deterministic model of synaptic transmission mediated by AMPA receptors in excitatory hippocampal synapses has been developed. In this model the main stages of synaptic transmission have been described by the system of ordinary differential equations and the initial value problem for this high-order system has been solved. Applying the methods of dynamical systems theory it has been shown that one can sort out 3 slow variables and fast variables in the given model. That fact enabled to solve the reduced system. The solution of reduced system satisfactory coincides with the solution of the full one. Introduced method of synaptic transmission modeling enabled development of mathematical descriptions characterized by different levels of detailing. The most detailed model can be used in biomedical applications and for investigation of synaptic transmission regulation, the reduced model can be useful for development of neuronal networks.

Key words: synaptic transmission; excitatory glutamatergic synapse; synapse model; model reduction.

Синаптическая передача (СП) – передача сигнала от одного нейрона к другому либо к эффекторной клетке. Этот процесс лежит в основе обработки информации в мозге и координации мышечного движения. Несмотря на значительное количество экспериментальных данных, полученных в последнее время, остается нерешенным ряд проблем: определение количественных характеристик этапов СП и ряда механизмов ее регуляции и контроля, а также поиск неустановленных на данный момент биохимических участников СП. Эти проблемы, а также необходимость обобщения знаний о СП требуют построения ее адекватных математических моделей.

В настоящее время можно выделить несколько подходов к моделированию СП. При использовании одного из подходов синапс описывается как система с несколькими состояниями, при этом в основном учитываются состояния рецепторов нейротрансммиттера (НТ) [1]. Противоположностью такого подхода является наиболее детальное рассмотрение СП с учетом стохастических факторов и пространственной организации синапса [2]. Каждый из этих подходов имеет ряд преимуществ, но ограничен областями использования. Помимо двух выделенных направлений моделирования СП существует множество других подходов с промежуточной степенью детализации.

В нашей работе построена математическая модель СП, в которой сочетаются различные степени детализации описания. Так, наряду с полной формой модели, наиболее подробно описывающей этапы СП, предложена редуцированная форма, позволяющая уменьшить степень детализации без потери адекватности модели. В качестве объекта моделирования выбраны глутаматергические возбуждающие синапсы в гиппокампе, СП в которых опосредована в основном рецепторами AMPA.

Детерминистическая модель синаптической передачи в возбуждающих синаптических контактах. СП можно разбить на несколько ключевых этапов, в ходе которых происходит изменение природы сигнала и его носителей: электрический сигнал (потенциал действия (ПД)) преобразуется в химический, и затем на постсинаптической мембране происходит его обратное преобразование в ПД.

Изменение внутриклеточной концентрации кальция. Вторичным мессенджером, передающим сигнал ПД в клетку, являются ионы кальция. При возникновении ПД на пресинаптической терминали цитозольная концентрация Ca^{2+} (c_i) резко возрастает за счет открытия потенциал-зависимых кальциевых каналов, плотность тока Ca^{2+} через которые может быть описана уравнением [3]:

$$j_{\text{Ca}^{2+}(\text{VDCC})} = \rho_V \bar{g}_V g_V^2 (V(t)) (\tilde{V}(c_i) - V(t)),$$

где ρ_V – поверхностная плотность кальциевых каналов, \bar{g}_V – максимальная проводимость ионного канала, $\tilde{V}(c_i)$ – равновесный потенциал для ионов кальция, определяемый уравнением Нернста, $V(t)$ – трансмембранный потенциал, множитель g_V^2 отражает долю максимальной проводимости кальциевых каналов. Изменение переменной g_V описывают с помощью выражения [3]:

$$\frac{dg_V}{dt} = \left(\frac{1}{\exp((V_h - V)/\kappa) + 1} - g_V \right) / \tau, \quad (1)$$

где τ – временная постоянная, V_h – потенциал полупроводимости, κ описывает крутизну сигмоидальной функции.

Помимо потенциал-зависимых кальциевых каналов, концентрация Ca^{2+} регулируется транспортными белками, отвечающими за вывод избытка Ca^{2+} во внеклеточную среду. Наиболее существенными из них являются кальциевая АТФаза на плазматической мембране и натрий-кальцевый обменник. Плотность тока Ca^{2+} через оба типа транспортных белков j_e может быть выражена уравнением Хилла [3]:

$$j_e = \rho_p \frac{(c_i)^{n_p}}{(c_i)^{n_p} + (H_p)^{n_p}} \bar{I}_p + \rho_x \frac{(c_i)^{n_x}}{(c_i)^{n_x} + (H_x)^{n_x}} \bar{I}_x,$$

где ρ_p и ρ_x – поверхностная плотность кальцевой АТФазы и $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ обменников, H_p и H_x – концентрации полуактивации данных белков, n_p и n_x – их коэффициенты Хилла, \bar{I}_p и \bar{I}_x – максимальные токи через данные белки.

Также в предлагаемой модели учитывается j_L – плотность тока утечки Ca^{2+} из внеклеточной среды в клетку через плазматическую мембрану. Эта величина равна по модулю и противоположна по знаку сумме плотностей токов через потенциал-зависимые кальцевые каналы и транспортные белки при отсутствии ПД. Таким образом, в состоянии покоя не происходит переноса Ca^{2+} через плазматическую мембрану.

Как известно, колебания цитозольной концентрации Ca^{2+} являются причиной выхода Ca^{2+} из внутриклеточных депо – эндоплазматического ретикулума (ЭР). Будем рассматривать плотность тока Ca^{2+} из ЭР, опосредованного рецепторами инозитол-3-фосфата ($\text{I}_3\text{Фр}$) – j_{ERchan} , кальцевыми насосами, расположенными на этом депо – j_{ERpump} , а также плотность тока утечки из ЭР – j_{ERleak} . Тогда плотность тока Ca^{2+} из ЭР равна [3, 4]:

$$j_{\text{ER}} = j_{\text{ERchan}} - j_{\text{ERpump}} + j_{\text{ERleak}} = zF \left(h\nu_1 m_\infty^3 n_\infty^3 q^3 (c_{\text{ER}} - c_i) - \frac{\nu_3 c_i^3}{k_3^2 + c_i^2} + h\nu_2 (c_{\text{ER}} - c_i) \right),$$

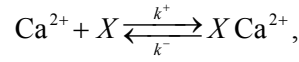
$$\frac{dq}{dt} = \alpha_q (1 - q) - \beta_q q, \quad (2)$$

$$\frac{dc_{\text{ER}}}{dt} = \sigma J - \frac{1}{h} \frac{dc_i}{dt}, \quad (3)$$

где h – отношение объема ЭР, находящегося в окончании, к объему пресинаптического окончания, c_{ER} – концентрация Ca^{2+} в ЭР, m_∞^3 – равновесная доля $\text{I}_3\text{Фр}$, связанных с инозитол-3-фосфатом при его постоянной концентрации, n_∞ – равновесная доля занятых ингибиторных сайтов связывания $\text{I}_3\text{Фр}$ с Ca^{2+} , ν_1 – максимальный поток Ca^{2+} из ЭР, ν_2 – поток утечки Ca^{2+} из ЭР, ν_3 – максимальный поток Ca^{2+} в ЭР

через кальциевые насосы, q – доля активированных I_3Fr , α_q и β_q – константы скорости открытия и закрытия каналов инозитол-3-фосфат рецептора, J – поток Ca^{2+} через плазматическую мембрану, σ – безразмерный коэффициент, определяющийся геометрией окончания, z – валентность ионов кальция, F – постоянная Фарадея.

Как было показано в [3], для корректного моделирования кальциевого сигнала необходимо также учитывать тот факт, что часть Ca^{2+} связывается с хелаторами кальциевых ионов X в соответствии с реакцией



где k^+ и k^- – константы скоростей прямой и обратной реакции, имеющие размерности $1/(\text{мкМ} \cdot \text{мс})$ и $1/\text{мс}$ соответственно. Эта часть Ca^{2+} не будет доступна для дальнейшего участия в процессах преобразования сигнала в СП. Чтобы учесть этот процесс, вводится коэффициент $1/(1+T)$, зависящий от концентрации хелатора b^0 и отношения k^+ и k^- реакции:

$$T = \frac{b^0 K}{(K + c_i)^2},$$

где $K = \frac{k^-}{k^+}$.

Таким образом, скорость изменения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} :

$$\frac{dc_i}{dt} = \frac{G}{zF} \left(j_{\text{Ca}^{2+}(\text{VDCC})} - j_e + j_L + j_{\text{ERchan}} - j_{\text{ERpump}} + j_{\text{ERleak}} \right) \frac{1}{1+T}, \quad (4)$$

где G – геометрический параметр, равный отношению площади пресинаптического окончания к его объему.

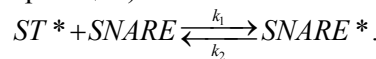
Взаимодействие ионов кальция с кальциевым сенсором. Изменение c_i является промежуточным сигналом, инициирующим выброс НТ. Наиболее вероятный сенсор этого сигнала – синаптотаксин (СТ). Этот белок, расположенный в мембране синаптических везикул, имеет 5 центров связывания Ca^{2+} , и при ассоциации с этими ионами образуется устойчивый белковый комплекс, который опосредует экзоцитоз синаптических везикул и выброс НТ в синаптическую щель. Предположим, что взаимодействие данных сайтов с ионами кальция происходит независимо друг от друга, и вероятность связывания m для каждого из них в рамках формализма марковского процесса можно описать выражением

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m c_i(t)(1-m) - \beta_m m, \quad (5)$$

где α_m и β_m – константы скоростей связывания и диссоциации Ca^{2+} и сайта СТ.

Для образования белкового комплекса СТ необходимо связать 5 Ca^{2+} , следовательно, если полное число молекул СТ равно ST_0 , то количество активных молекул ST^* представимо в виде $ST_0 m^5$.

На мембране синаптической везикулы и плазматической мембране в активной зоне находится белковый комплекс SNARE, который, связываясь с СТ, обеспечивает слияние двух мембран и экзоцитоз синаптических везикул. Активация комплекса SNARE описывается следующей реакцией (k_1 и k_2 – константы скоростей прямой и обратной реакции):



Здесь SNARE^* обозначает полностью собранный комплекс СТ-SNARE, способный инициировать экзоцитоз синаптических везикул. Применив закон действующих масс для данной реакции, а также учитывая процесс активации сайтов СТ ионами кальция, можно получить следующие выражения:

$$\frac{dST^*}{dt} = 5ST_0 m^4 \frac{dm}{dt} + k_2 \text{SNARE}^* - k_1 \text{SNARE} \cdot ST^*, \quad (6)$$

$$\frac{d\text{SNARE}}{dt} = k_2 \text{SNARE}^* - k_1 \text{SNARE} \cdot ST^*. \quad (7)$$

Экзоцитоз синаптических везикул. Дальнейшими ключевыми моментами передачи сигнала в синапсе являются слияние мембран синаптических везикул с плазматической мембраной нервного окончания и выброс НТ в синаптическую щель. С учетом экспериментальных данных разделим общее количество синаптических везикул N на популяции везикул в различных состояниях: инактивированное, закрепленное на плазматической мембране, премированное (происходит процесс формирования комплексов SNARE^* и подготовка к экзоцитозу) и состояние выброса. Обозначим доли синаптических везикул в инактивированном, закрепленном, премированном состоянии и состоянии выброса (открытом) как I , D , P и R соответственно. На основании экспериментальных данных построена схема переходов везикул из одной популяции в другую и на основании закона действующих масс ей поставлены в соответствие уравнения

$$\frac{d\text{SNARE}^*}{dt} = k_1 \cdot \text{SNARE} \cdot ST^* - k_2 \text{SNARE}^* - k_3 D \cdot (\text{SNARE}^*)^l. \quad (8)$$

$$\frac{dD}{dt} = -k_3 D \cdot (SNARE^*)' + k_4 P + \frac{I}{\tau_{rec}}, \quad (9)$$

$$\frac{dP}{dt} = -(k_4 + k_5)P + k_3 D \cdot (SNARE^*)', \quad (10)$$

$$\frac{dR}{dt} = k_5 P - \frac{R}{\tau_{inact}}, \quad (11)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\left(\frac{dD}{dt} + \frac{dP}{dt} + \frac{dR}{dt}\right), \quad (12)$$

где τ_{rec} и τ_{inact} – времена восстановления везикул из пула инактивированных везикул в пул закрепленных и перехода из пула открытых везикул в пул инактивированных соответственно, I – количество комплексов $SNARE^*$, необходимых для запуска экзоцитоза, k_3, k_4, k_5 – константы скоростей переходов везикул из одной популяции в другую.

Открытие синаптических везикул приводит к выбросу НТ (в рассматриваемом случае глутамата) в синаптическую щель. Изменение концентрации глутамата gl в щели может быть описано уравнением [5]:

$$\frac{dgl}{dt} = N \cdot g_v \cdot R - g_c \cdot gl, \quad (13)$$

где g_v – концентрация глутамата в синаптической везикуле, g_c – скорость вывода глутамата из синаптической щели.

Рецепторы нейротрансмиттеров. На постсинаптической мембране расположены рецепторы НТ. Рассмотрим возбуждающие синапсы, СП в которых опосредована рецепторами АМРА (АМРАр).

АМРАр относится к классу ионотропных рецепторов: связывание с лигандом приводит к открытию его ионных каналов. Было показано, что функционирование АМРАр может быть удовлетворительно описано, если рассматривать два состояния рецептора – открытое и закрытое, вероятность перехода в открытое состояние линейно зависит от концентрации глутамата в щели [6]. На основании этого заключения можно описать изменение доли открытых каналов O , формируемых АМРАр, уравнением

$$\frac{dO}{dt} = k_6 gl(1 - O) - \beta_{AMPA} O, \quad (14)$$

где k_6 и β_{AMPA} – константы скоростей прямого и обратного перехода между состояниями.

Тогда ток через канал рецептора:

$$I_{AMPA} = g_{AMPA} O(V(t) - V_{AMPA}),$$

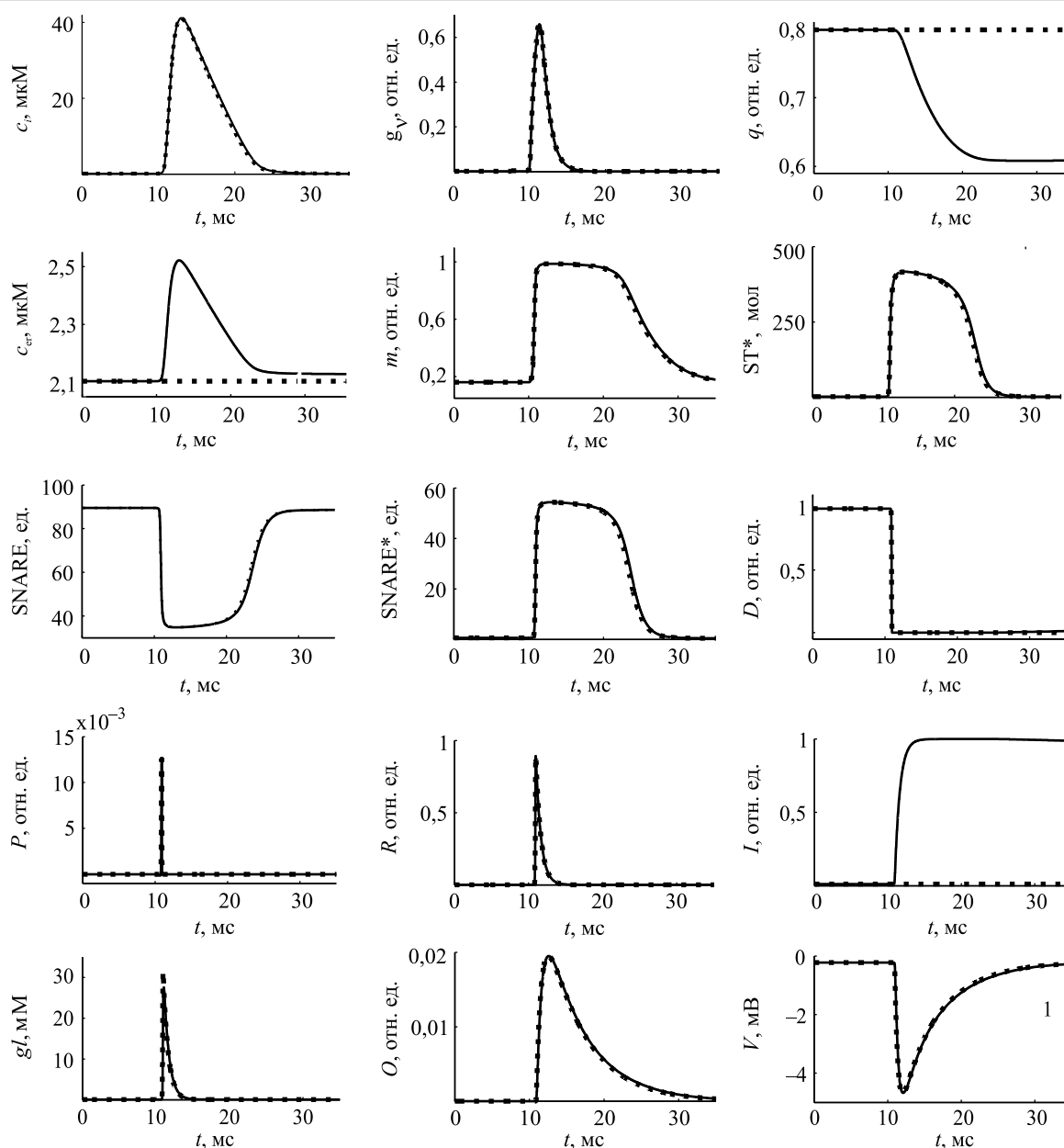
где g_{AMPA} – максимальная проводимость канала, V_{AMPA} – равновесный потенциал канала АМРАр.

Ток через каналы рецепторов нейротрансмиттера инициирует развитие потенциала действия на постсинаптической мембране, которое может быть описано с помощью формализма модели Ходжкина – Хаксли.

Редукция модели синаптической передачи. Предложенная модель СП в глутаматергических синапсах содержит 14 обыкновенных дифференциальных уравнений (1–14), и задача Коши для нее может быть решена численно. Поскольку система является жесткой, наиболее оптимальный метод решения – метод Гира с автоматическим контролем погрешности на шаге интегрирования и изменением по этому критерию как степени метода, так и шага интегрирования. Упростить решение данной системы можно путем ее редукции, выделив быстрые и медленные переменные. С этой целью исследовано характеристическое время изменения каждой из переменных τ_c , которое рассчитывали следующим образом (y_0 – вектор состояния системы, вблизи которого рассчитывается τ_c , $f_i(\bar{y})$ – функция, задающая в системе производную переменной y_i):

$$y_i' \approx f_i(\bar{y}_0) + \Delta f_i|_{y_{j \neq i} = \text{const}} \approx f_i(\bar{y}_0) + \frac{\partial f_i}{\partial y_i} \Delta y_i = f_i(\bar{y}_0) + \frac{\partial f_i}{\partial y_i} (y_i - y_{i_0}) \stackrel{\text{def}}{=} f_i(\bar{y}_0) + \frac{y_i - y_{i_0}}{\tau_c} \Rightarrow \frac{1}{\tau_c} = \frac{\partial f_i}{\partial y_i}.$$

В таблице представлены диапазоны τ_c для каждой из переменных. В соответствии с приведенными результатами можно выделить группы переменных с малыми значениями τ_c : P и gl и с большими значениями τ_c : q , c_{ER} и I . Следовательно, переменные P и gl являются быстрыми, в то время как переменные q , c_{ER} и I – медленными. В редуцированной системе медленные переменные были тождественно равны начальным значениям. Дифференциальные уравнения, соответствующие быстрым переменным, были заменены на алгебраические уравнения путем приравнивания f_i к нулю [7]. Таким образом, быстрые переменные будут находиться в квазистационарных состояниях при моделировании передачи сигнала.



Изменения со временем состояния элементов модели СП (обозначения приведены в таблице);
 1 – внеклеточный постсинаптический потенциал, сплошная линия – решение полной формы системы;
 штрихованная – решение редуцированной формы системы

Диапазоны характеристических времен изменения переменных модели СП за время прохождения сигнала

Переменная	Обозначение	Характерное время τ_c (мс)
Внутриклеточная концентрация Ca^{2+}	c_i	$(0,2-5) \cdot 10^1$
Вероятность открытия потенциал-зависимых кальциевых каналов	g_V	1
Вероятность открытия рецепторов I_3F	q	$(0,02-2) \cdot 10^3$
Концентрация Ca^{2+} в ЭР	c_{ER}	∞
Вероятность связывания Ca^{2+} с сайтом СТ	m	$(0,06-4) \cdot 10^{-1}$
Число молекул СТ	ST^*	0,4–1
Число SNARE-комплексов	$SNARE$	$(0,008-2) \cdot 10^1$
Число активированных SNARE-комплексов	$SNARE^*$	$(1,0-1,3) \cdot 10^{-1}$
Доля закрепленных синаптических везикул	D	$10^{-3}-10^5$
Доля премированных синаптических везикул	P	10^{-5}

Переменная	Обозначение	Характерное время τ_c (мс)
Доля открытых синаптических везикул	R	$7 \cdot 10^{-1}$
Доля инактивированных синаптических везикул	I	$8 \cdot 10^2$
Концентрация глутамата	gl	$6 \cdot 10^{-2}$
Доля открытых каналов АМРАр	O	4,5–5,3

На рисунке представлено сравнение численного решения полной и редуцированной систем обыкновенных дифференциальных уравнений. Для полной и редуцированной систем уравнений совпадают как выходной сигнал (внеклеточный постсинаптический потенциал), так и временные зависимости значений переменных модели СП (за исключением медленных компонент).

* * *

Таким образом, нами построена детерминистическая модель синаптической передачи и получена ее редуцированная форма. Редукция системы проведена на основании анализа характеристических времен изменения состояния участников модели. Необходимо отметить, что результаты численного решения модели хорошо соответствуют результатам измерений внеклеточных постсинаптических потенциалов нейронов гиппокампа крысы [8]. Предложенная модель и ее редуцированная форма-версия могут найти различные фундаментальные и прикладные применения. Так, полная система уравнений может быть применима для моделирования и изучения патофизиологических состояний, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, для исследования механизмов регуляции СП фармакологическими агентами, ядами и токсинами. Редуцированная форма модели СП будет полезна при моделировании нейросетей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Destexhe A., Mainen Z. F., Sejnowski T. J. Methods in Neuronal Modeling. Cambridge, 1998. P. 1–25.
2. Pan B., Zucker R. S. A general model of synaptic transmission and short-term plasticity // Neuron. 2009. Vol. 62. P. 539–554.
3. Erler F., Meyer-Hermann M., Soff G. A quantitative model for presynaptic free Ca^{2+} dynamics during different stimulation protocols // Neurocomputing. 2004. Vol. 61. P. 169–191.
4. Li Y. X., Rinzel J. Equations for InsP3 receptor-mediated $[Ca^{2+}]$ i oscillations derived from a detailed kinetic model: a Hodgkin-Huxley like formalism // J. Theor. Biol. 1994. Vol. 166. P. 461–473.
5. Montana V., Malarkey E. B., Verderio C., Matteoli M., Parpura V. Vesicular transmitter release from astrocytes // Glia. 2006. Vol. 54. P. 700–715.
6. Destexhe A., Mainen Z. F., Sejnowski T. J. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism // J. Comput. Neurosci. 1994. Vol. 1. P. 195–230.
7. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. М., 1984. С. 14–15.
8. Hliatsevich M., Bulai P., Pitlik T., Cherenkevich S. Detailed deterministic model of synaptic transmission between neurons // 18th International Conference on Mathematical Modeling and Analysis: Abstracts (Tartu, May 27–30 2013). Tartu, 2013. P. 43.

Поступила в редакцию 20.12.13.

Марина Александровна Глецевич – аспирант кафедры биофизики. Научный руководитель – С. Н. Черенкевич.

Павел Михайлович Булай – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры биофизики.

Тарас Николаевич Питлик – ассистент кафедры биофизики.

Андрей Анатольевич Денисов – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией клеточной инженерии и нанобиотехнологий БГУ.

Сергей Николаевич Черенкевич – доктор биологических наук, академик НАН Беларуси, заведующий кафедрой биофизики.